

## GESTIONE DELLA PAZIENTE CON SINDROME DI CUSHING IN GRAVIDANZA

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

La sindrome di Cushing è una condizione rara, con incidenza di circa 1.2-2.4/milione/anno, picco a 24-40 anni e maggior prevalenza nelle donne (M:F = 1:1.15-1.5) (1). Per tali motivi, nonostante l'impatto negativo della malattia sulla fertilità, non è infrequente l'insorgenza di una gravidanza in una paziente affetta e la sua gestione diventa ancora più difficile non solo per le possibili complicanze materno-fetali legate all'ipercortisolismo, ma anche per la gestione diagnostico-terapeutica, limitata dai possibili effetti teratogeni.

Un recente lavoro di un gruppo di esperti francesi (2) ha cercato di sintetizzare i principali quesiti clinici che riguardano la donna con s. di Cushing che desidera o è già in gravidanza.

### Epidemiologia della s. di Cushing diagnosticata in gravidanza

Si tratta di una condizione molto rara, con meno di 200 casi riportati in letteratura. A differenza dei quadri insorti al di fuori della gravidanza, **la causa più frequente in gravidanza è l'adenoma surrenalico** (40-60% dei casi), mentre l'adenoma ipofisario riguarda circa un terzo dei casi e il carcinoma surrenalico < 10%. Questa diversa distribuzione dipende probabilmente dal fatto che le forme ACTH-dipendenti si associano anche a iperandrogenismo, con conseguente maggior interferenza sull'asse gonadotropo.

### La diagnosi di s. di Cushing in gravidanza

La **diagnosi clinica** è resa più difficile perché molti segni della gravidanza fisiologica, quali aumento ponderale, smagliature anche *rubrae*, irsutismo, acne, astenia e instabilità emotiva, mimano uno pseudo-Cushing. Anche ipertensione e iperglicemia possono essere frequenti complicanze gravidiche e l'ipokaliemia può esser legata all'iperemesi del I trimestre o alla fisiologica iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). In gravidanza solo la concomitante presenza di ipertensione, ecchimosi e debolezza muscolare o l'insorgenza di fratture da fragilità sembra fortemente predittiva di una vera s. di Cushing.

La **diagnosi biochimica** è resa altrettanto difficoltosa dalle modificazioni ormonali fisiologiche correlate all'instaurarsi della gravidanza, quali l'attivazione dell'asse corticotropo e del RAAS. In particolare, sin dal I trimestre aumentano i livelli di **cortisolemia** totale a causa dell'aumento delle proteine leganti il cortisolo (*corticosteroid-binding globulin*), secondario all'aumento degli estrogeni e alla crescente produzione placentare di CRH e ACTH già dalla 7° settimana gestazionale. Tale aumento della cortisolemia rende inaffidabile il **test di soppressione** con 1 mg di desametasone, cui solo il 40% delle donne sane in gravidanza sembra rispondere con livelli di cortisolo < 50 nmol/L (3). Anche la **cortisoluria** delle 24 h aumenta di 1.4 e 1.6 volte nel II e III trimestre, rispettivamente, e solo un aumento che supera di 2-3 volte il limite maggiore di norma può essere considerato suggestivo di Cushing, soprattutto se eseguito con le metodiche più accurate di cromatografia e spettrometria di massa (4). Solo il ritmo circadiano del cortisolo sembra conservato, sebbene presenti livelli più alti di quelli normalmente attesi, soprattutto nel III trimestre. Pertanto, il **cortisolo salivare notturno**, se disponibile, è **lo strumento più utile**, almeno fino al II trimestre, per la diagnosi differenziale tra ipercortisolismo fisiologico e patologico in gravidanza.

Anche la **diagnosi eziologica** è resa difficile dalla mancanza in tale categoria di pazienti di dati sui test di II livello (stimolazione con CRH o desmopressina e soppressione con 8 mg di desametasone). La produzione placentare di CRH e ACTH, infatti, si associa a livelli di ACTH non soppressi nel 50% delle donne con Cushing surrenalico (5). Infine, la diagnostica strumentale è limitata per i rischi teratogeni e può avvalersi solo dell'ecografia o della RM senza mezzo di contrasto (5).

### Diagnosi differenziale di ipertensione in gravidanza

L'ipertensione riscontrata durante il I trimestre di gravidanza è considerata pre-esistente e pertanto cronica, a differenza delle forme di ipertensione gestazionale e pre-eclampsia che compaiono dopo la 20° settimana gestazionale.

In gravidanza le forme secondarie di ipertensione sono molto rare e prevalentemente legate a malattie renali croniche, stenosi delle arterie renali, apnea ostruttiva notturna oltre che a forme endocrine.



Il **feocromocitoma**, che è la più comune causa endocrina di ipertensione in gravidanza, si associa ad alta mortalità materno-fetale (> 50% se non riconosciuta precocemente). Dal punto di vista clinico, rispetto alla s. di Cushing, non si associa ad aumento ponderale, ma può presentare ipokaliemia, iperglicemia e proteinuria. Per la diagnosi è raccomandato il dosaggio delle metanefrine libere urinarie (6).

Anche l'**iperaldosteronismo** primario può essere causa di ipertensione gestazionale secondaria, seppur con diversi gradi di severità per l'effetto antagonista degli elevati livelli di progesterone. Dal punto di vista clinico, oltre all'ipokaliemia, solitamente non si associa ad altri segni tipici di ipercortisolismo. La diagnosi è in parte resa difficile dalla fisiologica attivazione del RAAS durante la gravidanza, dovuta all'aumento degli estrogeni e della renina placentare, che determinano livelli di aldosterone plasmatico fino a 8-10 volte maggiori del *range* di normalità. Tuttavia, il riscontro in gravidanza di livelli di renina bassa o soppressa può considerarsi fortemente predittivo di iperaldosteronismo primitivo (7).

### Le complicanze materne

La s. di Cushing florida o in non ottimale controllo terapeutico si associa ad alto tasso di complicanze materne: ipertensione (68%), diabete e pre-diabete (25%), pre-eclampsia (14%), osteoporosi e fratture (5%), disturbi psichiatrici (4%), scompenso cardiaco (3%), maggior facilità di infezioni delle ferite e morte (2%).

### Le complicanze fetali

Il feto è protetto dagli effetti dei glucocorticoidi materni dall'aumentata espressione placentare dell'enzima 11 $\beta$ -idrossi-steroido-deidrogenasi di tipo 2, che inattiva il cortisolo in cortisone. Tuttavia, nella s. di Cushing l'attività di tale enzima risulta saturata dagli elevati livelli di cortisolo, comportando un'elevata morbilità anche del feto, dovuta soprattutto a parto prematuro (43%), ritardo di crescita intra-uterina (21%), aborto o morte intra-uterina (5%) e insufficienza surrenalica *post-partum* (2%). Il tempestivo trattamento medico o chirurgico della madre affetta diventa, pertanto, fondamentale per ridurre il rischio di complicanze sia materne sia fetali.

### Quando sospettare la presenza di recettori aberranti

In letteratura sono riportati alcuni casi di donne con s. di Cushing surrenalica indotta dalla gravidanza, per la presenza di recettori aberranti per LH e hCG, con un quadro clinico e biochimico che sfumava spontaneamente dopo il parto. Tali report sono molto intriganti per le possibili implicazioni terapeutiche, che sono però limitate dalla rarità e dal particolare stato della paziente affetta.

### Il trattamento medico-chirurgico durante la gravidanza

Mancano dati solidi in letteratura sul miglior approccio finalizzato a ridurre l'ipercortisolismo in gravidanza.

La **chirurgia**, sia ipofisaria sia surrenalica, rimane la terapia di prima linea, da programmare durante il II trimestre, entro la 24<sup>a</sup> settimana gestazionale, per limitare il possibile rischio di parto prematuro e ritardo di crescita intra-uterina. Dopo l'intervento, dovrà essere sempre instaurata un'adeguata terapia sostitutiva con glucocorticoidi, da modulare secondo necessità, in particolare al momento del travaglio e del parto, per il possibile rischio di crisi surrenalica.

Nel caso in cui la chirurgia sia contro-indicata, tra i farmaci ad azione surrenalica, il **metirapone** sembra il più sicuro, sebbene possa peggiorare l'ipertensione e il rischio di pre-eclampsia e possa passare la barriera placentare, alterando la steroidogenesi fetale. Classicamente contro-indicati per il rischio teratogeno risultano, invece, mitotane e ketoconazolo, sebbene per quest'ultimo siano stati riportati alcuni casi di buona efficacia e tollerabilità materno-fetale. Tra i farmaci ad azione centrale, invece, attualmente solo la **cabergolina** potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica efficace e sicura. Ad ogni modo, soprattutto nei casi diagnosticati tardivamente, può essere anche preso in considerazione solo un approccio conservativo mirato a **trattare e ridurre le comorbilità**, quali ipertensione e diabete, impostando una terapia mirata solo dopo il parto.

### Il follow-up della paziente dopo il parto

Dopo il parto, la paziente operata andrà controllata periodicamente per valutare l'eventuale ripresa dell'asse corticotropo, ma anche la possibile recidiva di malattia nelle forme ipofisarie. Queste ultime, se non trattate durante la gravidanza, andranno anche rivalutate radiologicamente con RM ipofisi a 3-6 mesi dal parto. Questa è

indicata anche nelle pazienti precedentemente sottoposte a bisurrenectomia per m. di Cushing, per quanto la gravidanza non sembri aumentare il rischio di s. di Nelson.

### **Problemi diagnostico-terapeutici del carcinoma surrenalico in gravidanza**

Il carcinoma surrenalico rappresenta meno del 10% delle cause di s. di Cushing in gravidanza, con prognosi ancora più infausta rispetto alle forme diagnosticate al di fuori della gravidanza, a causa di un maggior ritardo diagnostico, di un possibile stimolo proliferativo sostenuto dagli elevati livelli di ormoni sessuali e di un minor tasso di radicalità chirurgica. La diagnosi clinica si basa solitamente sull'insorgenza di segni clinici da ipersecrezione ormonale e da compressione delle strutture adiacenti (dolore, sensazione di pienezza e gonfiore addominale). La diagnosi radiologica si basa solo su ecografia e RM diretta. La terapia è chirurgica e può esser preceduta da un breve periodo di trattamento farmacologico per ridurre l'ipercortisolismo, sempre se possibile evitando l'uso del mitotane per il suo effetto teratogeno.

### **La gestione della terapia contraccettiva nella donna con s. di Cushing**

Considerati tutti i possibili rischi di una gravidanza, seppur rara, in corso di sindrome di Cushing, è **raccomandato l'utilizzo di metodi contraccettivi** a tutte le pazienti giovani ad alto rischio, soprattutto se in buon controllo farmacologico o nel post-intervento. Dato lo stato trombofilico, che può persistere anche a un anno dalla chirurgia, sono contro-indicate le classiche pillole estro-progestiniche, a favore di pillole con minor impatto sul profilo coagulativo (estrogeni naturali, solo progestinici) o di metodi barriera.

### **Conclusioni**

La diagnosi *de novo* di Cushing in gravidanza è resa difficile dalle modifiche ormonali correlate alla gravidanza, che falsano gli abituali test diagnostici di primo livello, con la sola eccezione del cortisolo salivare notturno, che sembra il più affidabile. Anche la gestione della malattia durante la gravidanza è gravata da molteplici complicanze materno-fetali e contro-indicazioni (principalmente per rischio teratogeno) alla maggior parte degli abituali approcci farmacologici e chirurgici dell'ipercortisolismo. Per tali motivi, andrebbe **sconsigliata la gravidanza nelle pazienti con malattia attiva, in buon controllo farmacologico o in remissione da meno di un anno.**

### **Bibliografia**

1. Brue T, Castinetti F. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. *Orphanet J Rare Dis* [2016, 11: 135](#).
2. Brue T, Amodru V, Castinetti F. Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. *Eur J Endocrinol* [2018, 178: R259-66](#).
3. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* [2005, 26: 775-99](#).
4. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 1526-40](#).
5. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* [2005, 90: 3077-83](#).
6. Sarathi V, Lila AR, Bandgar TR, et al. Pheochromocytoma and pregnancy: a rare but dangerous combination. *Endocr Pract* [2010, 16: 300-9](#).
7. Riester A, Reincke M. Progress in primary aldosteronism: mineralocorticoid receptor antagonists and management of primary aldosteronism in pregnancy. *Eur J Endocrinol* [2015, 172: R23-30](#).